

Forskjeller i prostatakreftinsidens i de nordiske landene - utfordringer ved screening og tidlig diagnostikk

En studentoppgave av Atle Rosendal
Veileder dr philos Steinar Tretli

Abstract

Object: Trends in incidence and mortality in the Nordic countries is part of the ongoing discussion concerning PSA screening for prostate cancer. This general discussion forms part one of this study and serves as a background for part two which is a cohort study describing prostate cancer incidence among Swedish and Danish immigrants in Norway compared with Norwegian men.

Background: Prostate cancer incidence has had a relative increase of 67, 100, 120 and 241 percent in Denmark, Sweden, Norway and Finland respectively from 1970-2001. The fact that mortality from prostate cancer in Denmark is similar to the other countries may result from differences in tradition for opportunistic screening and early diagnostics. The evidence that early treatment influences mortality is still inadequate. The overdiagnosis and lead time resulting from screening are estimated to be substantial.

Materials and Methods: Based on data from Cancer registry of Norway and Statistics Norway, Danish and Swedish males older than 35 years, born after 1930 and settled in Norway between 1965 and 2001 was selected. Standardized incidence rates(SIR) compared with the Norwegian population and confidence intervals was estimated by the indirect standardization method.

Results: We found respectively six and fifteen cancers among 5463 Danish and 6529 Swedish men. $SIR(\text{Denmark}) = 0,51(95\% \text{ CI}: 0,19-1,12)$ and $SIR(\text{Sweden}) = 1,34(95\% \text{ CI}: 0,75-2,21)$.

Discussion: The results were not statistically significant and therefore non-conclusive. However, the trends were similar to the national trends in incidence and this suggests that screening and early diagnostics not fully explains the differences between the Nordic countries.

Innledning

Prostata cancer er den vanligst forekommende krefttype blant menn i Norge i dag. I løpet av de siste tiårene har både insidens og mortalitet av prostata cancer steget i Norge og i de andre nordiske landene. I 1991 ble PSA – prostata spesifikt antigen – markedsført og introdusert som diagnostisk hjelpemiddel i helsevesenet. I perioden fra 1991 til 2004 har den aldersjusterte insidensen i Norden økt med 4.2 % per år(95% CI: 3.3% - 5.1%), mens økningen per år i perioden 1970 – 1990 var 1.5% (95% CI: 1,3% -1.7%). Tallene er estimert ut fra en loglineær modell basert på data fra kreftregisterets hoveddatabase. Disse trendene støtter en generell oppfatning om at økningen i insidens av prostata cancer skyldes tidlig diagnostikk på grunn av opportunistisk screening. Økningen er så stor over lang tid at det er grunn til å vurdere om dagens aktivitet resulterer i en overdiagnostikk av sykdommen. Bekymring forsterkes av at post mortem studier av menn uten noen tegn på prostatasykdom har vist mikroskopisk karsinom hos 20-35% av mennene over 50 år(1). Ytterligere støtte til mistanken om overdiagnostikk er den store variasjonen i insidensen mellom de nordiske landene og at denne korrelerer godt med omfanget av tidlig diagnostikk i de respektive helsevesen. Siden prostata cancer utgjør en av de vanligste krefttypene i dag har mange hatt

store forventninger til PSA som en mulig screeningtest. Store randomiserte forsøk i USA og Europa pågår nå for å finne svaret på denne problemstillingen, men resultatene vil foreligge først om noen tid.

Denne studentoppgaven består av to hoveddeler. I del 1 vil jeg fokusere på å beskrive problemstillingene knyttet til bruk av PSA og tidlig diagnostikk av prostata cancer. Jeg vil utdype variasjonene i trendene i insidens og mortalitet av prostata cancer i Norden som ledd i denne diskusjonen. Del 2 er en liten kohortstudie av immigranter til Norge fra Sverige og Danmark. Vi undersøkte insidens av prostata cancer blant svenske og danske menn over 35 år bosatt i Norge i perioden 1965-2001 ut i fra en hypotese om at insidensen av prostata cancer ville ligge på samme nivå som hos nordmenn. Et slikt resultat ville støtte synspunkter om at tidlig diagnostikk spiller en viktig rolle for den raske økningen og variasjonen mellom de nordiske landene i insidens av prostata cancer.

Prostata spesifikt antigen som tumormarkør

Hva er PSA?

Tidlig på 1990-tallet ble prostata spesifikt antigen – PSA tatt i bruk i Norge. PSA er et proteolytisk enzym som hovedsakelig produseres i prostata og som skilles ut i sædvæsken hvor den virker ved å løse opp det postejakulatoriske koagelet. På denne måten frigjøres spermatogonier og deres bevegelighet øker slik at de kan migrere til egglederne og befrukte kvinnens egg. PSA er derfor en meget organspesifikk markør som nesten utelukkende finnes hos menn og stammer fra prostatakjertelen. Enzymet fungerer som en tumormarkør. Det vil si at verdien i blodet er ment å avdekke en svulst i et spesifikt organ, i dette tilfelle prostata, og dennes aktivitet og utvikling.

Hvilke tilstander gir forhøyede verdier av PSA?

PSA vil ofte være forhøyet ved prostata cancer hos menn. Fra 1991 ble denne markøren derfor tatt flittigere i bruk av det norske helsevesenet. Mulige bruksområder er å observere kjent prostata cancer hos pasienter, men også potensielt screeningvirksomhet og diagnostikk. Det er i den forbindelse imidlertid et problem at PSA-nivå ikke er et kreftspesifikt funn, men også påvirkes av andre sykdommer og tilstander i prostata. Økt mengde PSA i serum representerer høyere nivåer i kjertelen eller større overførsel fra kjertelen til blod. Prostata cancer, Benign prostatahyperplasi og akutt prostatitt er eksempel på sykdommer som gir økt serumnivå av PSA. Dessuten resulterer for eksempel sykling og samleie i fysiologisk økt serumkonsentrasjon.(2)

Validitet ved bruk av PSA som test for prostata cancer

En tests validitet er evnen den har til å gi sanne resultater. Sensitivitet er testens evne til å avdekke sykdom og er andelen syke med positiv test. Spesifisitet er testens evne til å utelukke sykdom og er andelen friske som tester negativt. Den positive prediktive verdi (PPV) i populasjonen er andelen syke blant de som tester positivt, mens den negative prediktive verdi (NPV) er andelen friske blant de som tester negativt. Disse målene representerer testens validitet.

En tests validitet vil variere med valg av referanseverdi for normalområdet i befolkningen. Dersom øvre referanseverdi(cutoff) økes vil sensitiviteten og NPV reduseres, mens spesifisiteten og PPV bedres. Evnen til å avdekke sykdom blir svekket, men samtidig

blir færre friske menn mistenkt som syke og slipper unødvendige diagnostiske utredninger. Dersom cutoff blir bestemt til et lavere nivå tester flere syke positivt grunnet en høy sensitivitet, mens spesifisiteten og PPV reduseres. NPV øker. Valg av cutoff vil derfor alltid være et kompromiss mellom sensitivitet og negativ prediktiv verdi på den ene siden, og spesifisitet og positiv prediktiv verdi på den andre.

Serumnivå av PSA varierer mye i befolkningen. Flere cutoff-nivåer har vært benyttet siden testen ble introdusert. Mye brukt er 4 ng/ml og 2,5 ng/ml. PPV stiger ved funn av høye verdier av PSA. I en studie ble sannsynligheten for prostata cancer anslått til 25 % ved PSA >4,1 og <10, tilsvarende 50-60% ved PSA >10,1 ng/ml hos menn med normal prostatapalpasjon(27). I følge studien gir positiv test en risiko for prostatacancer på 25-60 % og dette fremstår som et problem ved PSA som screeningverktøy.

Den forholdsvis lave spesifisiteten til PSA gjør at det er stor risiko for å vekke uberettiget mistanke om prostatacancer som nødvendigvis fører til videre utredning av pasienten. Denne utredningen kan utgjøre et unødvendig onde for pasienten og feil bruk av sykehusets ressurser. Den høye forventede andelen mikroskopiske prostatakarsinomer gir en høy pretest- sannsynlighet for prostata cancer. Den kjensgjerning at de andre sykdomsprosesser i prostata som ofte gir høye verdier av PSA også har en høy prevalens og høy pretestsannsynlighet, svekker den diagnostiske nytteverdien. Myndighetene i Norge anbefaler derfor ikke PSA-test til screeningbruk, men bare til hjelp i diagnostisk utredning eller til oppfølging av kjent prostata cancer.

Bedre validitet ved PSA-målinger.

En rekke tiltak blir nå prøvd ut for å forbedre validiteten i måling av PSA. Aldersspesifikk PSA vil korrigere for at PSA stiger med økende alder. PSA-tetthet er et mål på PSA mengde i blod i forhold til prostatakjertelens volum og vil kunne redusere overdiagnostisering i gruppen pasienter med benign prostatahypertrofi. Storparten av prostata spesifikt antigen i blodsirkulasjonen vil være bundet til ulike plasmaproteiner. Mengden fritt sirkulerende PSA (fPSA) i forhold til bundet(cPSA) har vist å kunne gi en forsterket indikasjon på om det foreligger maligne forandringer i prostata, i det en cancer gir en relativt større økning i bundet PSA. Videre vil en PSA-velocity gi mer spesifikk informasjon. En økning over 0,75 ng/ml/år i PSA kan peke i retning av prostata cancer.(4)

Hvilke krav stilles til et screeningprogram?

I Norge eksisterer det i dag flere landsomfattende screeningprogrammer. Blant annet gjelder dette mamma cancer. Det har vært interesse for å undersøke muligheten for om PSA – testing kunne utgjøre samme nytten i kampen mot prostata cancer. Generelt kan en si at det er tre vilkår som må være oppfylt for et velfungerende screeningprogram: En egnet sykdom, en egnet test og en egnet organisering. (5)

For at sykdommen skal egne seg for screening må den gjennomgå en fase hvor den ikke gir symptomer. I denne prekliniske fasen kan sykdommen detekteres ved screening og denne periodens varighet er av betydning for i hvilken grad sykdommen egner seg for screening(se avsnitt om lead time). Forekomst av latent sykdom i denne perioden er viktig å vurdere siden screeningprogrammer ofte er svært ressurskrevende. Ved lav forekomst må nytten settes opp mot de store kostnadene som brukes på screeningprogrammet. Sjeldne sykdommer kan derfor kanskje egne seg dårligere for screening. Når konsekvensene ved sykdommen er store og sykdommen er lett å detektere vil en lettere kunne forsvare bruk av ressursene. Screening av nyfødte for phenylketonuri(PKU) og medfødt hypothyreose er

eksempler på dette. Ved høy forekomst av latent sykdom i den prekliniske fasen blir forbruk av økonomiske og faglige ressurser høye. Prostata cancer er en sykdom med høy insidens og lang preklinisk fase. Fra et helseøkonomisk ståsted er screening for prostata cancer derfor problematisk. For at en sykdom skal egne seg for screening må det også foreligge et reelt behandlingstilbud i tidlige stadier som resulterer i en redusert mortalitet. Dette blir omtalt senere.

Det er viktig at det eksisterer en test som egner seg for screening. De rent økonomiske hensyn spiller en rolle. Den må bør være forholdsvis rimelig å produsere og ikke være for ressurskrevende å utføre. Ideelt sett skulle ikke finansiering ha betydning, men med mål om å gi best helse til flest mulig vil investeringsverdien for helsevesenet være av betydning. Videre er det flere kvalitetskrav til selve testen. Det er for det første viktig at den ikke medfører unødvendig risiko med hyppige bivirkninger eller komplikasjoner for pasienten. For det andre er det viktig at den har høy validitet. Viktige mål er som nevnt sensitivitet, spesifisitet, positiv prediktiv verdi og negativ prediktiv verdi. Referanseverdiene for hva som er normale nivå og hva som vekker mistanke om patologi blir som nevnt satt som et kompromiss mellom validitetsparametere. Som tidligere nevnt om PSA-testens validitet er den positive prediktive verdien bare 25 % når øvre referanseverdi settes til 4 ng/ml.

Det må videre foreligge et egnet screeningprogram. Det må være en klar politikk om hvem som utgjør risikopopulasjonen og tilbys screening, hvordan selve screeningen og den videre diagnostiske prosessen skal organiseres og et tilstrekkelig terapeutisk tilbud må være tilgjengelig for å behandle økt antall pasienter som oftest på et tidligere tidspunkt i sykdomsutviklingen.

ERSPC – European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer.

Det er knyttet store forventninger til PSA som tumormarkør og muligheten for å lage et screeningprogram for prostata cancer. Siden tidlig på 1990-tallet har det pågått en omfattende randomisert kontrollert studie i Europa hvor hele åtte europeiske land deltar i undersøkelsen, blant annet Sverige og Finland. Dette prosjektet kalles ERSPC – European Randomized Study of Screening for Prostate Cancer. Studien foregår i åtte europeiske land. Blant 200 000 eldre menn i den europeiske befolkningen ble om lag 1/3 randomisert til screening, 2/3 til kontrollgruppe. Fordi prostata cancer har lang latenstid resulterer dette i lang lead time. Studien vil derfor ta opptil 10 – 15 år før resultatene er klare. De harde endepunktene for studien er mortalitetsratene i screeninggruppen og kontrollgruppen. PLCO(Prostate Lung Colorectal and Ovary cancer trial), en annen omfattende randomisert screeningstudie foregår samtidig i USA. ERSPC-studien og PLCO-studien har samlet tilstrekkelig statistisk styrke til å fastslå en 20 % forskjell i mortalitet mellom gruppen som ble invitert til screening og den ikke screenede gruppen i løpet av 2008(6). Foreløpig har studien gitt oss interessant informasjon, men inntil de endelige resultatene foreligger så anbefaler Helsedirektoratet i Norge at PSA ikke brukes til screening for prostata cancer hos symptomfrie menn.

Screening for prostata cancer – mål og utfordringer

En stor del av kampen mot kreft utkjempes gjennom forebyggende arbeid. Primær forebygging består i å identifisere og redusere risikofaktorer i miljøet. På denne måten er målet å hindre at sykdom oppstår. Sekundær forebygging består i å identifisere mennesker med sykdom før de får symptomer og dermed forhindre at de dør en tidlig død. Denne form for forebygging skjer ved at befolkningsgrupper screenes for sykdom.

Screeningprogrammer er en organisert form for sekundær forebygging hvor det offentlige står ansvarlig for screeningvirksomheten, hvem den skal omfatte og hvor store

ressurser som skal brukes. En annen form er opportunistisk screening som oppstår i møtet mellom den enkelte kliniker og hans pasient. I dette tilfellet har pasienten et ønske eller legen et forslag om at pasienten bør teste seg til tross for at han ikke har symptomer. Screening er altså ikke en diagnostisk prosedyre, men begrepene kan være vanskelig å holde fra hverandre og i klinisk medisinsk praksis eksisterer trolig glidende overganger. En PSA-test tatt for opportunistisk screening av prostata cancer er ikke diagnostisk dersom den er positiv, men en positiv test vil vanligvis føre til videre diagnostisk utredning. Leger, ulike fagmiljø og helsevesen har forskjellige holdninger til screening og tidlig diagnostikk.

Screening for en sykdom fører til tidligere diagnostikk og behandling. Skal dette være formålstjenelig burde en av to forutsetninger være oppfylt: Behandling på et tidligere tidspunkt i forløpet burde enten 1) redusere sykdommens mortalitet eller 2) bedre livskvaliteten og redusere sykkeligheten for pasientene. Når en skal vurdere om et screeningprogram for en sykdom virker er det dessuten flere systematiske feil(bias) som påvirker.

Lead time bias og length time bias

Når en screener befolkningsgrupper og driver tidlig diagnostikk er det mange systematiske feil som må avveies når en skal vurdere om virksomheten er effektiv. Lead time og length time er eksempler på slike feilkilder. En viktig konsekvens av screening er at diagnostidspunktet fremskyndes. Denne tidsforskyvningen kalles lead time og defineres som tiden som går fra en diagnose stilles til den ville gitt symptomer(6). Det mangler gode norske alternative betegnelser. Slumretid har blitt foreslått brukt synonymt med lead time, men er ikke fullstendig dekkende. I fortsettelsen av denne oppgaven vil derfor den engelske betegnelsen bli brukt. En sykdom med lang preklinisk fase har potensialet til å oppnå lengre lead time enn en sykdom med kort preklinisk fase. Det kan virke både innlysende og ønskelig at diagnosen da fremskyndes. Dersom diagnostidspunktet fremskyndes vil pasienten forhåpentligvis få et bedre behandlingstilbud.

Lead time er en potensiell feilkilde når en ønsker å vurdere effekten av tidlig diagnostikk på prognosen. Når diagnosen blir stilt før sykdommen gir symptomer, som vanligvis fører til utredning, resulterer dette i lengre tid med sykdom for den enkelte pasient. Dermed øker overlevelsesraten blant pasientene og dette kan feilaktig indikere at behandlingstilbudet for sykdommen har blitt mer effektivt. En forventning blant helsepersonell om at tidlig diagnostikk gjør det lettere å kurere sykdommen bidrar til at lead timeeffekten ofte blir feiltolket. For å få et riktigere bilde av effekten av tidlig diagnostikk må vi bruke mortalitet som effektmål.

I påvente av resultatet fra den store europeiske randomiserte studien for screening av prostata cancer (ERSPC) benyttet Draisma et al seg av datamodeller for å estimere effekten av screening for prostata cancer på lead time og overdeteksjon.(7) De brukte en simulatormodell, MISCAN(Microsimulation Screening Analysis), til å estimere en fordeling av prostata cancer til 9 forskjellige grupper etter lokalisasjon ifølge NTM systemet og differensieringsgrad ifølge Gleason klassifikasjon. Estimeringen ble basert på tallmaterialet fra Rotterdam-seksjonen av ERSPC-studien for screeninggruppen og kontrollgruppen, og insidensraten i Nederland i 1991, før screeningundersøkelsen startet. I denne modellen undersøkte de grad av lead time og overdeteksjon for pasientpopulasjonen ved å simulere 9 ulike screeningprogrammer. Overdeteksjon ble definert som funn av irrelevant cancer som ikke ville blitt diagnostisert i fravær av screening. (Se senere). De 9 screeningprogrammene var: En enkeltscreening ved 55, 60, 65, 70 eller 75 år, eller screening ved jevne intervall årlig eller hvert fjerde år av menn i alderen 55-67 år eller 55-75 år. Resultatene ved enkeltscreening, etter å ha fjernet de overdetekterte, viste en 12,8, 11,5, 10,0, 8,1 og 6,2 år lang fremskyndelse av diagnosen(lead

time) dersom screeningprogrammene ble utført på henholdsvis 55, 60, 65, 70 og 75 år gamle menn i populasjonen. Tilsvarende lead time når screening ble gjennomført årlig i aldersgruppene 55-67 år og 55-75 år ga henholdsvis 13,7 og 13,4 år. Hvert fjerde år i de samme aldersgruppene ga henholdsvis 12,3 og 11,7 år. I forhold til kontrollgruppen viste gjennomsnittelig lead time seg å være høyest ved screening i lav alder og ved hyppige screeninger. Forskjellen skyldes trolig at de overdetekterte ble fjernet fra beregningene.

Disse resultatene bekrefter tidlig diagnostikk og lead time som feilkilde dersom relativ overlevelse benyttes som effektmål for behandling. Resultatet demonstrerer også at tidlig diagnostikk åpner for økt antall år med plager fra eventuelle bivirkninger av behandlingen. Dersom en mann får diagnosen prostata kreft stilt ved screening når han er 55 år, mens sykdommen ikke gir symptomer før han er 65 år, så kan det diskuteres om behandlings-effekten overveier bivirkningene han må leve med i de ekstra 10 årene med kjent sykdom.

Length time bias (lengde bias) er en annen potensiell systematisk feil som oppstår fordi ulike krefttyper viser variasjon i livsløp og utvikling. Ulike histopatologiske egenskaper gjør at svulstene vokser med forskjellig hastighet. Den prekliniske fasen for en kreftsvulst vil gjennomgående være langvarig for lavgradige cancertyper. De mest aggressive og udifferensierte vil derimot raskere gi symptomer i de fleste tilfeller. I en tilfeldig tatt screeningprøve av asymptomatiske menn vil det være økt sannsynlighet for å detektere lavgradig langsomt voksende krefttyper. I et screeningprogram vil dette særlig skje dersom screeningprøvene blir tatt med lengre tidsintervall(6). Krefttyper som vokser langsomt kan ofte være uttrykk for mindre aggressiv sykdom. Overlevelse av krefttypen vil som et resultat av dette øke fordi pasientene som blir valgt ut gjennom screening naturlig lever lengre med sin sykdom før den eventuelt gir symptomer. Dette kan også føre til en misoppfatning om at screening øker overlevelsen og bedrer langtidsprognosen.

Overdiagnostisering (overdetektering)

Overdeteksjon av en sykdom er når denne diagnostiseres hos et individ som ikke utvikler symptomer av sykdommen før døden inntreffer av andre årsaker(6). Den kan også omtales som irrelevant cancer i det krefttilstanden ikke ville blitt diagnostisert i fravær av screening. Draisma et al(7) definerte overdeteksjon som irrelevant cancer og presenterte denne fraksjonen på to måter: 1) Relativ økning i livstidsrisiko på grunn av screening. 2) Fraksjonen irrelevant cancer av totalt detektert cancer. De 9 omtalte screeningprogrammene i datamodellen ga ikke overraskende økt overdeteksjon ved screening av menn ved korte mellomrom i høy alder. Omtrent halvparten av tilfellene av prostata cancer detektert av modellen ville ikke blitt diagnostisert i fravær av screening. For menn mellom 70 og 75 år gjaldt dette 2 av 3 krefttilfeller detektert i modellen. Etzioni et al(8) stilte spørsmålet: Gitt en utbredelse av PSA, en forventet lead time og underliggende insidenstrender, hvor stor overdiagnostisering vil gi de insidenstrender observert fra 1988 til 1998? I studien ble det estimert overdiagnostisering av prostata cancer ved screening ved hjelp av et datasimulatorprogram med en hypotetisk pasientpopulasjon bestående av 2 millioner menn mellom 60-84 år i 1988 i tiden fra 1988 til 1998. Ved å benytte insidenrater fra USA ved hjelp av National Cancer Institutes Surveillance, Epidemiology and End Results(SEER), og sette forskjellige nivåer for lead time, estimerte modellen grad av overdiagnostisering. I resultatet fant de en overdiagnostisering på 29 % blant hvite og 44 % blant svarte menn med prostata cancer diagnostisert ved hjelp av screening.

Fører tidlig behandling til redusert mortalitet?

En sentral forutsetning for at tidlig diagnostikk skal føre til redusert mortalitet er at tidlig behandling er å foretrekke fremfor å vente. Resultatene fra de nevnte randomiserte studiene

som foregår i USA og Europa er foreløpig ikke klare, men andre studier har omhandlet denne problemstillingen. I Sverige i perioden fra 1989 til 1999 ble 695 menn med tidlig prostatacancer randomisert til enten radikal prostatektomi eller konservativ observasjon(9). Bare 5,2 % av utvalget som ble detektert ved screening. Endepunktene for studien var død på grunn av prostatacancer, død av alle årsaker, metastaser eller lokal progresjon. Pasientene ble fulgt opp til 2003 da endepunktene ble vurdert blindet. Median oppfølging var 8,2 år. I gruppene radikal prostatektomi og konservativ oppfølging døde henholdsvis 8,6 % og 14,4 % av prostatacancer. Forskjellen mellom de to gruppene i kumulativ insidens av død på grunn av prostatacancer økte fra 2 prosentpoeng etter 5 år til 5,3 prosentpoeng etter 10 år. Radikal prostatektomi ga også en lavere total mortalitetsrate og lavere risiko for lokal progresjon og fjernmetastaser. Den absolutte risikoreduksjonen for død av prostatacancer 10 år etter radikal prostatektomi var altså 5,3 %. Dette er en forholdsvis liten reduksjon og må settes opp mot sykelighet og livskvalitet for pasientene.

I fravær av radikal behandling ble 223 menn som fikk diagnosen tidlig prostatacancer mellom 1977 og 1984 fulgt opp av Johansson et al(10). Gjennomsnittelig oppfølgingstid var 21 år. De som fikk symptomer ble hormonelt behandlet, enten i form av orkidektomi eller ved østrogentilskudd. Etter 15 års oppfølging var kumulativ progresjonsfri overlevelse 45 %, overlevelse uten metastaser 76,9 % og prostata cancer–spesifikk overlevelse 78,7 %. Etter 15 år var 49 personer i studien fortsatt i live. Observasjon av dem fra 15 til 20 år ga en raskere reduksjon i disse overlevelsesratene til henholdsvis 36 %, 51,2 % og 54,4 %. Dette ga støtte til at tidlig radikal behandling er å foretrekke blant pasienter med gjenværende forventet levetid lengre enn 15 år. Albertsen et al (11) fant i en lignende studie med større pasientmateriale fra Connecticut, USA ingen signifikant forskjell i mortalitet etter 15 og 20 års oppfølging.

Det er holdepunkter i dag for at tidlig radikal behandling kan bedre prognosen for prostatacancer. Resultatene fra forskningen som viser dette forsterker dessverre også de kritiske innvendingene mot tidlig diagnostikk og tidlig behandling. Lav absolutt risikoreduksjon for prostata cancer–spesifikk mortalitet ved tidlig behandling og relativt høy overlevelsesrate 15 og 20 år etter diagnosetidspunktet i fravær av behandling, forsterker oppfattelsen av at prostatacancer er en sykdom svært mange lever godt og lenge, og til og med dør, med. De høygradige krefttypene med stort malignitetspotensial gir derimot raskt symptomer, utbredt sykdom og død. Disse pasientene vil derfor ha gunstig effekt av tidlig behandling. Dette vil likevel ikke tjene som et argument for verken organisert eller opportunistisk screening for prostata cancer fordi disse krefttilfellene, som nevnt i avsnittet om lead time og length time bias, utgjør en svært lav andel av tilfellene en finner ved denne type diagnostikk. Draisma et al fant fjernmetastaser hos bare 0,6 % av pasientene som fikk diagnosen stilt ved screening(7).

Fører tidlig diagnostikk til økt sykelighet og redusert livskvalitet?

Et viktig aspekt ved lead time og overdiagnostisering er økt sykelighet for den enkelte pasient. Bivirkningene av behandlingen bør være mindre enn plagene forårsaket av sykdommen. Primærbehandling for prostata cancer består i radikal prostatektomi og strålebehandling. Blant pasienter i ERSPC studien som gjennomgikk radikal prostatektomi rapporterte 80-90 % erektil dysfunksjon og 39-49% urininkontinens.(12). Blant pasienter som fikk strålebehandling rapporterte 30-35 % tarmproblemer, 41-55% impotens og 6-7 % urininkontinens. Steineck et al(13) randomiserte 326 menn med lokalisert prostatacancer til radikal prostatektomi eller konservativ oppfølging uten behandling. Oppfølgingstiden var 4 år. I de to gruppene fikk 80 % og 45 % erektil dysfunksjon, og 49 % og 21 % urinlekkasje etter henholdsvis radikal prostatektomi og konservativ observasjon. For urinobstruksjon med svak stråle var tallene henholdsvis 28 % og 44 %. Andre endepunkter i studien var

tarmfunksjon, prevalens av angst, prevalens av depresjon, velvære og selvopplevd livskvalitet, og her var det ingen forskjell mellom gruppene. Studiene understreker betydningen av å vurdere fordeler og bakdeler ved tidlig behandling.

Trender i insidens og mortalitet i Norden

Prostata cancer er den vanligst forekommende krefttype blant menn i Norden(14). Insidensen har vært økende i Norge og resten av Norden fra 1950 og frem til i dag. Spesielt har landene Sverige, Norge og Finland hatt betydelig økning. I perioden fra 1970 til 2000 har de relative økningene i insidens vært på henholdsvis 100, 120 og 241 prosent for disse landene, mens Danmark har økt med 67 prosent. I alle fire landene har en i samme periode observert en økning i mortalitet (15). Fra begynnelsen av 90-tallet har insidensraten i alle landene økt raskere og forskjellene landene i mellom har samtidig økt. Figur 1 illustrerer endringer i insidens og mortalitet i de nordiske landene i årene 1945-2000(16).

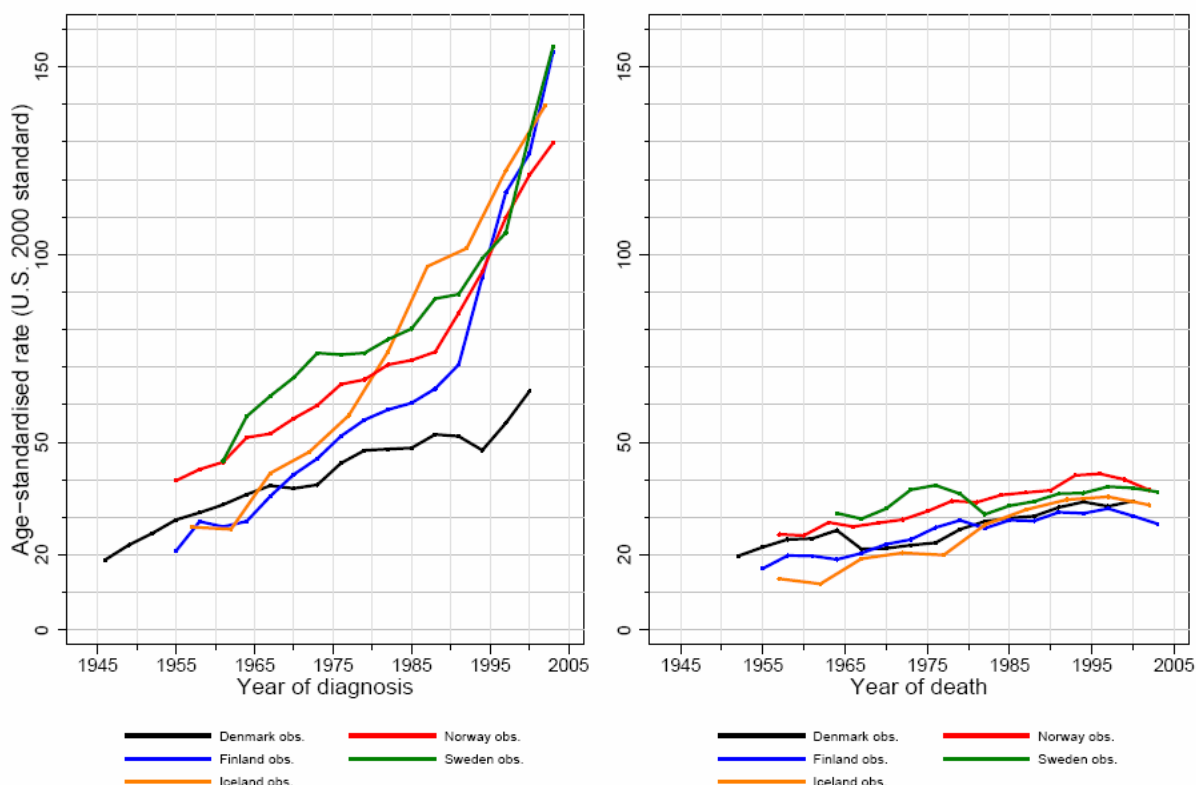
Forskjellige holdninger til tidlig diagnostikk gir forskjeller i insidens og mortalitet

Store forskjeller mellom de nordiske landene i insidens av prostata cancer er ikke en ny problemstilling oppstått etter at PSA ble introdusert. Variasjonen mellom landene eksisterte allerede i perioden 1970 – 1990. Holdninger til opportunistisk screening og tidlig diagnostikk av prostata cancer har tradisjonelt vært forskjellige i de nordiske landene. Dette kan ha bidratt til at landenes insidensrater allerede i denne perioden var forskjellige. Før PSA var metoder for opportunistisk screening i hovedsak rektal eksplorering og transrektal ultralyd. Da PSA ble introdusert aksentuerte trolig denne testen allerede eksisterende holdningsforskjeller. I løpet av 1990-tallet har særlig omfanget av opportunistisk PSA-testing blitt mye brukt som forklaring for utviklingen. Vi ser av figuren at Finland, Sverige, Island og Norge i løpet av denne perioden nærmet seg hverandre i insidens, mens Danmark la seg på en betydelig lavere insidensrate. Referanseverdiene for PSA kan ha forsterket denne trenden. Som tidligere nevnt vil testens validitet variere med valg av øvre referanseverdi. Sensitivitet blir høyere dersom øvre referanseverdi er 2,5 ng/ml enn om serumnivåer opp til 4 ng/ml betegnes negative. Forskjellig referanseverdi kan på denne måten ha påvirket utviklingen i insidens i de ulike landene.

Det er få holdepunkter for at forskjellene i insidens mellom de nordiske landene er et resultat av forskjellig miljø eller genotype. Nordiske menn er trolig forholdsvis like genetisk. Det eksisterer ikke klare, sterke risikofaktorer for prostata cancer, og de fysiske, kjemiske og biologiske miljøfaktorer skulle en anta viser liten variasjon mellom de nordiske landene.

I alle de fem nordiske landene har en i perioden 1970-2000 observert en svak økning i mortalitet(16). Den mest oppsiktsvekkende observasjonen er at den aldersstandardiserte mortalitetsraten i Danmark omtrent tilsvarende de andre landene. Den danske mortalitetsraten er basert på en betydelig lavere insidensrate. Dette har ledet til en diskusjon om at den økte sykkeligheten i de øvrige nordiske landene kan skyldes tidlig diagnostikk og derav mulig overdiagnostikk også i perioden før PSA ble tatt i bruk. Mortalitetsraten er en funksjon av sykkelighet(målt gjennom insidensen) og prognosen til pasienten(målt gjennom overlevelsessannsynligheten). Derfor ser vi at relativ 5-års-overlevelse i Danmark er 49 %, Finland 79 %, Sverige 76 % og Norge 73 % (15) noe som ikke indikerer at danskene er dårlige til å behandle, men at de behandler pasienter med alvorligere sykdom på diagnosetidspunktet.

Figur 1 – Aldersstandardiserte insidens- og mortalitetsrater for prostata cancer i Norden i perioden 1945-2000.



Danmark har den laveste insidens av prostata cancer i Norden

Danmark er det landet i Norden med lavest insidens av prostata cancer. Selv om insidensraten ikke har vært like eksplosiv som i de andre nordiske landene utgjør prostatacancer den nest vanligste krefttypen hos danske menn. I 1994 var antall nye tilfeller 1 425. I 2003 var det 2 434 som fikk diagnosen og fra 2002 til 2003 steg antall nye tilfeller med 10 % (17). Forskjell i demografi med økende andel og antall eldre i befolkningen har bidratt noe til denne veksten, men den aldersstandardiserte insidensraten har økt med 67 % fra 1970 til 2000(15). Tradisjonelt har danskene i liten grad vektlagt screening og tidlig diagnostikk av prostata cancer. Hovedargumentet har vært at mortalitetsraten i Danmark ikke har vært høyere enn i de andre nordiske landene og at det derfor ikke er noen holdepunkter for at tidlig behandling av lokalisert kreft reduserer mortaliteten vesentlig. Pasienter har i gjennomsnitt hatt mer avansert sykdom med dårligere prognose på diagnosetidspunktet og helsevesenet i Danmark har i større grad satset på god palliativ behandling enn radikal kurabel behandling. Mortalitetsraten er likevel omtrent på samme nivå som i de øvrige nordiske landene.

Sterk økning i insidens i Sverige, Island, Norge og Finland.

Finland

Finland er det nordiske landet som viser størst økning i insidensen av prostata cancer, særlig markant fra begynnelsen av 1990-årene. Fra 1990 til 2000 har insidensraten blitt fordoblet i Finland. En medvirkende årsak til denne utviklingen kan være at det i Finland foregår studier som kan ha påvirket insidensratene av prostata cancer i fra begynnelsen av 90-tallet. Finland er et av deltakerlandene i den europeiske ERSPC-studien. Om lag 80 000 menn i alderen 55-

67 år fra to områder i Finland deltar i studien som ventes å gi konkluderende resultater fra 2007. Finland utgjør dermed en av de største bidragsyterne til studien og informasjonen fra deres bidrag har så langt vært interessante. I første runde deltok ca 20 000 finske menn. Blant de 5053 mennene som ble randomisert til screening ble det funnet PSA over 4 ng/ml hos 8,5 %. 399 av dem ble videre diagnostisk utredet og prostata cancer ble funnet hos 106 av dem(18).

Et slikt forskningsprosjekt vil kunne påvirke insidensraten av en sykdom på flere måter. Selve studien vil fange opp mange syke som ikke ville blitt diagnostisert i fravær av den. For det andre vil helsepersonell som ikke var med i studien kunne få lavere terskel for å bruke PSA som diagnostisk verktøy fordi de blir påvirket av de faglige trendene som rører seg i fagmiljøet. For det tredje øker trolig etterspørselen i befolkningen på grunn av den aktivitet og omtale som prosjektet bidrar til. Det er et kjent fenomen at forskningsarbeid fører til entusiasme og forventning blant fagfolk og pasienter. Media kan forsterke denne effekten.

Av figuren ser mortaliteten av prostata cancer i Finland ut til å synke fra 1995. Det bør tas i betraktning at denne reduksjonen nok kommer noe tidlig i forhold til forventet dersom screeningprosjektet skulle være en direkte årsak. Menn med metastatisk prostata cancer og aggressiv histologisk cancertype, klassifisert ved hjelp av Gleason-score, har i gjennomsnitt dårligere relativ overlevelse(19). Ved hjelp av PSA screening diagnostiseres cancer som vanligvis enda ikke har gitt symptomer. Som oftest er de lokaliserte og i gjennomsnitt lite aggressive. I første runde av den finske studien i ERSPC fant en at hele 9 av 10 menn som fikk diagnosen prostata cancer etter PSA screening hadde lokalisert sykdom i stadium T1 eller T2.(20). Ved å sette i gang tidlig behandling av disse pasientene er håpet at en skal se en reduksjon i mortaliteten. Siden menn funnet med lokalisert sykdom først forventes å få avansert sykdom og mulig død flere år senere vil en eventuell reduksjon i mortalitetsraten ta tid før den kan dokumenteres.

Sverige

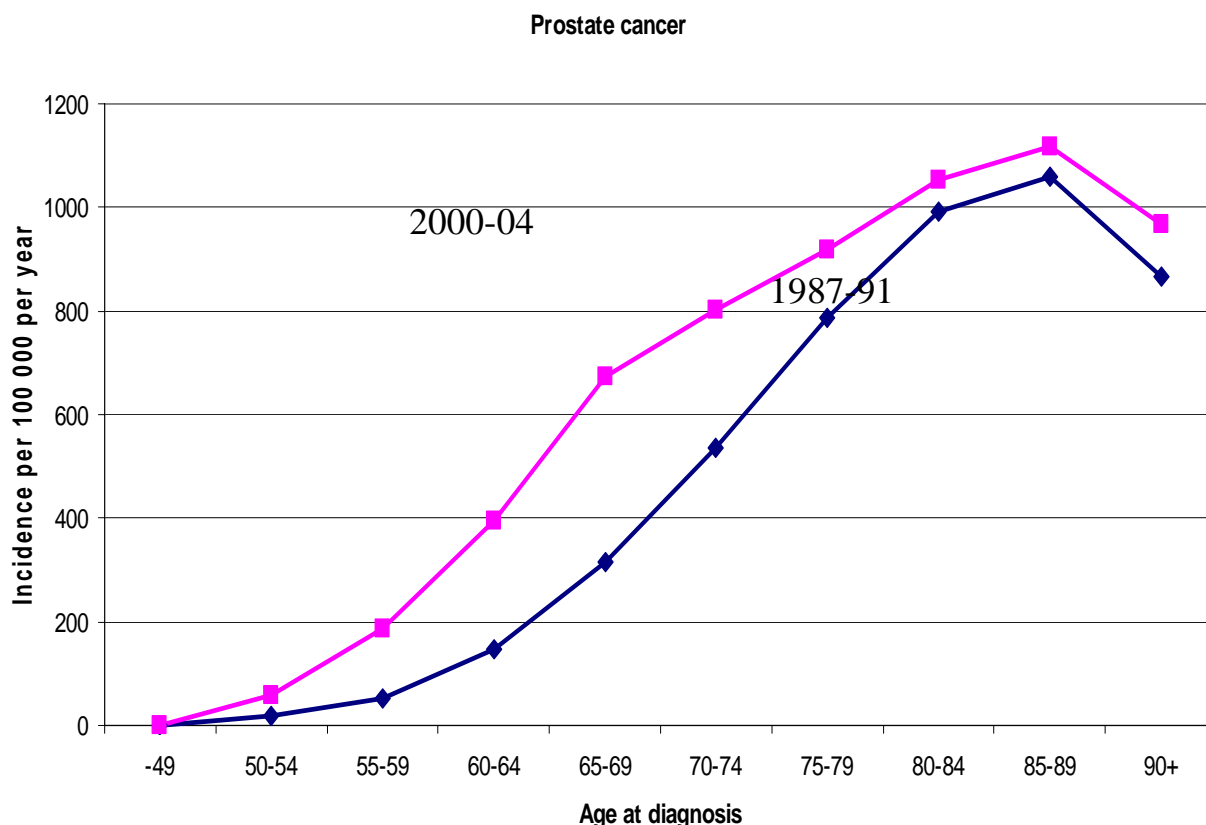
Sverige har fra 1970 og frem til i dag ligget på toppen i insidensrater av prostata cancer i Norden(15). Tidlig diagnostikk i form av rektal eksplorering, transrektal ultralyd og fra tidlig på 1990-tallet ved hjelp av PSA-testing har vært utbredt i Sverige i hele denne perioden. Sverige deltar også i ERSPC-studien med en liten gruppe på ca 5000 PSA-testede og dette har trolig ikke påvirket insidensraten i noen særlig grad. Mortalitetsraten i Sverige ligger nesten på samme nivå med Danmark i perioden etter 1983. I perioden 1975-1983 kan en se en sterk nedgang i mortalitet. Denne nedgangen kan tilskrives endringer i rutiner for leger i melding av dødsårsak til dødsårsaksregisteret i Sverige. Frem til 1975 fikk mange av dem som hadde prostata cancer registrert dette som dødsårsak selv om det egentlig var en annen underliggende dødsårsak. Da denne praksisen opphørte falt derfor mortalitetsraten for prostata cancer i Sverige uten at dette skyldtes noen bedring i behandlingstilbudet.

Norge

I 2005 fikk 3631 norske menn diagnosen prostata cancer. Prostata cancer var i 2005 ansvarlig for 27 % av alle krefttilfeller hos menn i Norge. Den utgjorde 11 % av alle krefttilfeller blant menn i alderen 30 – 54 år, 31 % i alderen 55 – 74 år og 28 % blant menn over 75 år. Prostata cancer er altså en krefttype som først og fremst rammer eldre menn. Den aldersstandardiserte insidensraten var i 2005 91,7 per 100 000 person- år. I 1996 var denne 64,1 per 100 000 person- år(21). I 2001 gikk myndighetene i Norge ut med en henstilling om at PSA ikke skulle måles hos symptomfrie menn. I etterkant av denne oppfordringen kunne en observere en reduksjon i aldersstandardiserte insidensrate fra 76,2 i 2001 til 71,0 per 100 000 person – år i 2002(19). Bortsett fra denne midlertidige nedgangen har insidens av prostata cancer vært stigende i Norge fra begynnelsen av 90-tallet og denne utviklingen tilskrives som i de øvrige

nordiske landene opportunistisk screening med PSA og tidlig diagnostikk. Mortalitetsraten har vist en jevn økning i hele perioden fra 1970 til 2000.

Figur 2 – Aldersspesifikke insidensrater i periodene 1987-1991 og 2000-2004



Økningen i insidens i Norge tilskrives som i de øvrige nordiske landene økt lead time og overdiagnostisering på grunn av tidlig diagnostikk. I de aldersspesifikke insidensratene finner en holdepunkter som støtter dette synspunktet. I Norge har insidens av prostata cancer økt i alle aldersgrupper over 50 år. Figur 6 viser de aldersspesifikke insidensratene i periodene 1987-1991 og 2000-2004 og illustrerer den økte insidensen i alle aldersklasser over 50 år etter introduksjonen av PSA. Under forutsetning om ingen overdiagnostikk, men aktiv bruk av tidlig diagnostikk, ville kurvene for de to tidsperiodene ikke hatt dette forløpet. Da hadde man forventet at kurven for 2000-04 hadde ligget over kurven 1987-91 for de yngre aldersgrupper og under for de eldre. Kurveforløpet ville også hatt dette forløpet dersom årsaken til økt insidens var økning i eksponeringen for risikofaktorer i perioden 2000-2004. Dette illustrerer at de nye tilfellene av prostata cancer trolig hentes fra latent kreft som enten ville debutert klinisk senere eller som pasienten ikke hadde merket før han døde av andre årsaker. Dette reservoaret av latent kreft finnes i alle aldersgrupper og følgelig øker insidensen i alle aldre. Biopsistudier av prostata hos udiagnostiserte menn i Norge bekrefter denne potensielle kilden av latent prostata cancer som ikke medfører tidligere død. 1173 uselekterte vevsprøver fra udiagnostiserte menn ble fulgt opp over 20 år eller til død av det norske kreftregisteret. De histologiske undersøkelsene avslørte 311 tilfeller av prostata cancer hvorav 73 ikke hadde blitt diagnostisert. Bare 2 av de 73 udiagnostiserte døde av prostatacancer i løpet av de 20 årene med oppfølging mot 78 av 144 som hadde blitt diagnostisert og behandlet for prostata cancer i samme stadium(22).

Egen studie:

Prostatakreftinsidensen til dansker og svensker bosatt i Norge. En sammenligning med prostatakreftinsidensen til norske menn

av Atle Rosendal og Steinar Tretli

Bakgrunn

Insidensen og mortaliteten av prostata cancer for nordiske menn er beskrevet tidligere i oppgaven og vi forutsetter den kjent. En sentralt resultat i denne beskrivelsen er at insidensen av prostata cancer varierer mye mellom de nordiske landene, mens forskjellen mellom landene i mortaliteten av prostata cancer er beskjedent. Dette har vært tilfelle i lang tid og muligheten for PSA-testing har forsterket dette paradokset. Spesielt er det de danske tallene som er oppsiktsvekkende. Teoretisk kunne det finnes flere forklaringer: 1. Ett eller annet med de danske mennene eller deres levestil kunne føre til lavere risiko for prostata cancer sammenlignet med menn ellers i Norden. Som nevnt i første del av oppgaven synes denne forklaringen å være lite trolig. 2. Det danske helsevesenet er mindre aktive i å oppdage tidlig prostata cancer på et tidlig stadium i sykdomsforløpet uten at denne manglende entusiasmen fører til høyere mortalitet i befolkningen. Denne forklaringen synes å være den mest aktuelle.

Med dette utgangspunkt ønsket vi å se hvordan insidensen av prostata cancer var blant dansker og nordmenn som bodde i Norge og dette ble derfor vårt formål med studien. Hypotesen var at tilgangen til det norske helsevesenet ville bidra til at insidensforskjellene mellom nasjonalitetene ble utvisket. Vi hadde ved start av studien liten informasjon til å beregne forventet antall krefttilfeller i de to immigrasjonskohortene og foretok derfor ingen vurderinger av den statistisk utsagnskraft til en slik studie.

Materiale og metode

En aidentifisert fil basert på en foretatt kobling mellom Statistisk sentralbyrå og Kreftregisteret dannet grunnlaget for analysene. For hver person på filen hadde vi følgende demografisk informasjon: fødselsår, kjønn, fødeland, nasjonalitet, alle innflyttinger til Norge og innad i Norge og dødsår for den personen. I tillegg fantes informasjon om forekomst av prostata cancer, diagnosemåned og år samt diagnosen sikkerhet. Filen inneholdt bare personer født etter 1930.

Utvalget var svenske og danske menn bosatt i Norge i perioden 1965 – 2001. Vi inkluderte menn som hadde kun en innflytting til Norge i denne perioden og som var minst 20 år da de immigrerte. Svensker og dansker som flyttet til Norge og var her i noen år før de flyttet ut fra Norge igjen bidro med person-år under risiko for prostatacancer i studien i de årene de var her. Dersom samme person var i utlandet noen år for så å flytte tilbake igjen til Norge, ble årene under deres andre opphold i Norge ikke tellende. Årsakene til dette var flere. For det første var det et valg som ble gjort ut i fra arbeidstekniske årsaker. Det ble vanskeligere å regne ut totalt antall person-år under risiko dersom en måtte ta hensyn til at noen menn flyttet inn og ut av Norge opptil flere ganger. Vi observerte under arbeidet at de sekundære og tertiære immigrasjonsperiodene relativt sett bidro med svært få observasjonsår i

forhold til førstegangsoppholdene for vår populasjon. Dersom vi kun inkluderte førstegangs innflytting ville det likevel ikke få stor innvirkning på resultatet.

En annen årsak var usikkerheten i kreftregistreringen til de personene som flyttet mye inn og ut av Norge og var her på flere korttidsopphold. En kan tenke seg at disse fikk et mindre stabilt forhold til Norge, i mindre grad utviklet en norsk identitet og i større grad opprettholdt kontakten med hjemlandet. Dette ville kunne gi økt sjanse for at personen søkte helsehjelp hos helsevesenet eller råd fra bekjente i sine hjemland fremfor her i Norge.

Utvalget ble fulgt opp fra fylte 35 år til første dato for prostata cancer, død eller emigrasjon eller slutt oppfølging 31. desember 2001. 5436 dansker og 6529 svensker ble inkludert i studien. Disse bidro med henholdsvis 40 167 personår og 38 384 personår.

Disse observasjonene ble sammenlignet med forekomst blant norske menn som utgjorde referansepopulasjonen. Vi brukte standardiserte insidensrater (SIR) utregnet etter den indirekte metode for å korrigere for heterogenitet i alderssammensetning og observasjonstid. Personår under observasjon ble stratifisert etter alder og kalenderperiode. Alder ble fordelt i 5-årsintervall i gruppene 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69 og 70 år og eldre. Videre ble observasjonsårene inndelt etter kalenderperiodene 1965-69, 1970-74, 1975-79, 1980-84, 1985-89, 1990-94, 1995-99 og 2000-2001. Aldersspesifikke insidensrater for norske menn i de samme aldersgrupper og kalenderperioder ble brukt for å regne ut antall forventede tilfeller av prostata cancer blant svensker og dansker dersom de hadde samme forekomst som nordmenn. Den standardiserte insidensraten (SIR) ble så regnet ut som ratio mellom antall observerte og antall forventede krefttilfeller blant immigrantene.

Antall observerte tilfeller av prostata cancer ble antatt å være Poisson-fordelt og konfidensintervall for de standardiserte insidensratene ble utregnet eksakt basert på denne fordelingen.

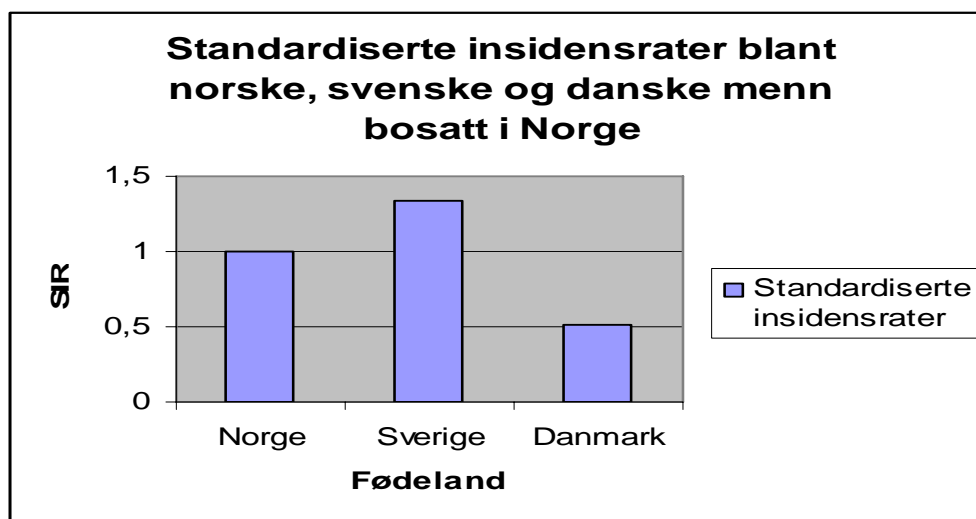
Resultater

I de definerte kohortene var det 5463 danske og 6529 svenske immigranter som bidro med henholdsvis 40 167 og 38384 person-år i observasjonsperioden mellom 1965 -2001. Svensker og dansker i aldersgruppene under 45 år bidro med 55 % av personårene. Totalt observerte vi 6 dansker og 15 svensker med diagnosen prostata cancer. 95 % konfidensintervall for observasjonene var henholdsvis 2,2 – 13,1 og 8,4 – 24,7. Ut i fra insidens av prostata cancer i Norge blant norske menn kunne en forvente at 11,74 dansker og 11,17 svensker ville få diagnosen. Dette gir $SIR(Sverige) = 1,34$ (95% KI: 0.75-2.21) og $SIR(Danmark) = 0,51$ (95% KI: 0.19-1.12) (figur 3). Det vil si at det for svenske menn bosatt i Norge var 34 % høyere absolutt risiko for diagnosen prostata cancer sammenlignet med ikke-immigrerte norske menn. Tilsvarende var absolutt risiko for danske menn bosatt i Norge i perioden 49 % lavere. På grunn av få observasjoner var resultatet ikke statistisk signifikant.

Diskusjon

Beklageligvis viste det seg at disse to immigrasjonskohortene var mindre og yngre enn det vi i utgangspunktet håpet på. Med 6 tilfeller blant de danske menn og 15 blant de svenske, er den statistiske utsagnskraften liten. Imidlertid vil vi påpeke at punktestimatene støtter en påstand om at insidensen av prostata cancer blant dansker og svensker som er utvandret til Norge danner et nivå sammenlignet med insidensen for nordmenn som er i samsvar med insidensforskjellene mellom nasjonene.

Figur 3 – standardiserte insidensrater i de Norge, Sverige og Danmark.



Basert på de aldersjusterte insidensratene i Norden (figur 1-1990) fra tiden før PSA får vi forholdstallene 0,625:1,00:1,125 for Danmark, Norge og Sverige. Våre punktestimater ga forholdstallene 0,51:1,00:1,34 og stemmer godt med de nasjonale ratioene. Resultatet indikerer at variasjonen i insidens i Norden ikke lar seg forklare alene ut fra forskjellige helsevesen med ulik holdning til opportunistisk screening og tidlig diagnostikk av prostata cancer. Som nevnt eksisterer det ikke kjente sterke risikofaktorer for prostata cancer. En må likevel åpne for at det er forskjeller mellom de nordiske landene, at disse er multifaktorielle og at samfunnene i seg selv gir forskjellig risiko for prostata cancer.

Selv om immigrantene var bosatt i Norge må vi åpne for at de hadde kontakt med hjemlandene sine i denne perioden. Vi kan ikke utelukke at innflytterne tok kontakt med helsevesenet i sine hjemland angående helserelaterte spørsmål. Gjennom venner og familie i hjemlandet kan de ha fått helseråd som gjenspeiler anbefalingene fra landets helsevesen og de generelle forventningene innbyggerne der har til helsetjenester. På den måten ville svenskene få bedre kjennskap til mulighetene for PSA-testing enn danskene. Denne muligheten ville trolig være mer sannsynlig hvis personen var i Norge i en kortere periode. Selv om innflytterne ikke hadde mye kontakt med hjemlandet under oppholdet ville de likevel ha med seg en generell holdning til medisin og tradisjoner fra helsevesenet som ville kunne påvirke etterspørsel etter og samtykke til PSA-testing.

Den aidentifiserte filen med data fra Statistisk Sentralbyrå og Kreftregisteret inneholdt dessverre bare menn født etter 1930. Dette resulterte i et utvalg med en aldersspredning som i liten grad gjenspeiler alderen i pasientpopulasjonen. Hele 55 % av person-årene under risiko i studien var bidrag fra menn under 45 år. Flest nye tilfeller av prostata cancer blir diagnostisert i aldersgruppen 60-70 år. I følge statistikk fra Kreftregisteret utgjorde antall nye krefttilfeller i aldersgruppen under 45 år bare 0,08 % av alle nye tilfeller i 2005(21). Dette resulterte i svært få tilfeller og en lav statistisk utsagnskraft. På grunn av stor usikkerhet ville kanskje trendene vært annerledes ved et større utvalg. Eldre mennesker ville kanskje ha bodd i Norge i lengre tid og være mer integrert i det norske samfunnet. Det åpner for muligheten om at de i mindre grad ville ha kontakt med hjemlandet og derfor i større grad ville benytte seg av det norske helsevesenet.

Dessverre viste studien seg å være for liten og kan ikke tillegges stor betydning. Resultatet var uventet og passet ikke inn i vår teori om insidensforskjellene i Norden ville utviskes når mennene ble samlet under samme helsevesen. En ny studie med eldre

fødselskohorter vil utføres, men den vil kreve nye oppkoblinger med Statistisk sentralbyrå og nye søknader om tillatelse. På grunn av tiden vil denne nye analysen ikke kunne benyttes i denne studentoppgaven. Den gjennomførte studien vil derfor være å anse som en pilotstudie.

Oppsummering

Prostata cancer er den vanligste krefttypen hos menn i Norden og det er derfor stor interesse for PSA som en mulig screeningtest for å gi tidligere behandling. I denne iveren er det flere innvendinger som bør vurderes. PSA viser stor spredning i serumnivå ved prostata cancer. Det har derfor vært vanskelig å sette en øvre referanseverdi som reduserer antall falske positive og falske negative testresultater. Prostata cancer har lang preklinisk fase og behandlingen gir flere bivirkninger. Mulighetene for overdiagnostisering er dessuten stor på grunn av forekomst i høy alder og den lange prekliniske fasen. En avventer derfor flere resultater som kan vise redusert mortalitet ved tidlig behandling for å rettferdiggjøre fremskyndelse av diagnosen når det ofte tar flere år før symptomer oppstår og når noen ikke rekker dette før de dør av andre årsaker. Insidensforskjellene i Norden er delvis et resultat av ulike holdninger til denne problemstillingen. Danmark skiller seg ut ved at de i mindre grad har tradisjon for å drive tidlig diagnostikk på prostata cancer og at de har en betydelig lavere insidens. Vår studie viste tilsvarende insidensrater blant svensker og dansker bosatt i Norge som i de respektive landene, men den statistiske styrken i studien ble for dårlig til å ilegge den stor betydning. De randomiserte studiene som foregår i Europa og USA på prostata screening vil gi spennende nye bidrag til diskusjonen om PSA som screeningtest og vil trolig påvirke handlingsmønsteret og insidensratene i Norden i stor grad i tiden fremover.

Referanser:

- 1 Yatani R, Chigusa I, Akazaki K, Stemmermann GN, Welsh RA, Correa P: Geographic pathology of latent prostatic carcinoma. *Int J Cancer*. 1982 Jun 15;29(6):611-6.
- 2 Björk T: PS om PSA. Orion Pharma, Malmö 1999.
- 3 Barry MJ: Clinical practice. Prostate-specific-antigen testing for early diagnosis of prostate cancer. *N Engl J Med*. 2001 May 3;344(18):1373-7.
- 4 Carter HB, Pearson JD, Metter EJ, et al.: Longitudinal evaluation of prostate-specific antigen levels in men with and without prostate disease. *JAMA* 1992; 267:2215-20.
- 5 dos Santos Silva I: Cancer Epidemiology: Principles and Methods. In: Cancer prevention. ISBN 92-832-0405-0, International Agency for Research on Cancer, Lyon 1999.
- 6 de Koning HJ, Auvinen A, Berenguer Sanchez A, Calais da Silva F, Ciatto S, Denis L, et al: Large-scale randomized prostate cancer screening trials: Program performances in the European Randomized Screening for Prostate Cancer trial and the Prostate, Lung, Colorectal and Ovary cancer trial. *Int J Cancer* 2002;97:237-44
- 7 Draisma G, Boer R, Suzie JO, van der Cruijsen IW, Damhuis RAM, Schröder FH, de Koning HJ: Lead Times and Overdetection Due to Prostate-Specific Antigen Screening: Estimates From the European Randomized Study of Screening for Prostate Screening. *J Natl Cancer Inst*. 2003 Jun 18;95(12):868-78.
- 8 Etzioni R, Penson DF, Legler JM, di Tommaso D, Boer R, Gann PH, Feuer EJ: Overdiagnosis Due to Prostate-Specific Antigen Screening: Lessons From U.S: Prostate Cancer Incidence Trends. *J Natl Cancer Inst*. 2002 Jul 3;94(13):981-90

- 9 Anna Bill-Axelsson, M.D., Lars Holmberg, M.D., Ph.D., Mirja Ruutu, M.D., Ph.D., Michael Häggman, M.D., Ph.D., Swen-Olof Andersson, M.D., Ph.D., Stefan Bratell, M.D., Ph.D., Anders Spångberg, M.D., Ph.D., Christer Busch, M.D., Ph.D., Stig Nordling, M.D., Ph.D., Hans Garmo, Ph.D., Juni Palmgren, Ph.D., Hans-Olov Adami, M.D., Ph.D., Bo Johan Norlén, M.D., Ph.D., Jan-Erik Johansson, M.D., Ph.D., for the Scandinavian Prostate Cancer Group Study No. 4; Radical Prostatectomy versus Watchful Waiting in Early Prostate Cancer, *NEJM* 2005 May 12;352(19):1977-84.
- 10 Johansen J-E, Andrèn O, Andersson S-O, Dickman PW, Holmberg L, Magnuson A, Adami H-O: Natural History of Early, Localized Prostate Cancer. *JAMA*, 2004, June 9, 291(22): 2713-2719.
- 11 Albertsen PC, Hanley JA, Fine J: 20-year outcomes following conservative management of clinically localized prostate cancer. *JAMA* 2005; 293: 2095-101.
- 12 Madalinska JB, Essink-Bot ML, de Koning HJ, Kirkels WJ, van der Maas PJ, Schroder FH: Health-related quality-of-life affects of radical prostatectomy and primary radiotherapy for screen-detected or clinically diagnosed localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2001;19: 1619-28.
- 13 Steineck G, Helgesen F, Adolfsson J, Dickman PW, Johansson J-E, Norlén J, Holmberg L; Quality of life after radical prostatectomy or watchful waiting, *N Engl J Med*, Sep 12, 2002, 347(11): 790-796.
- 14 Engeland A, Haldorsen T, Tretli S, Hakulinen T, Hørte LG, Luostarinen T, Schou G, Sigvaldason H, Storm HH, Tulinius H, Vaittinen P, Association of the Nordic Cancer Registries, Nordic Cancer Union, Nordic Council of Ministers: Prediction of cancer mortality in the Nordic countries up to the years 2000 and 2010, on the basis of relative survival analysis. *APMIS Supplementum* no. 49, vol. 103, 1995
- 15 Sundhedsstyrelsen: Kræft i Danmark. Et opdateret billede av forekomst, dødelighed og overlevelse. ISBN 87-7676-070-7, Sundhedsstatistik, Sundhedsstyrelsen, København 2005.
http://www.sst.dk/publ/publ2005/plan/kraeftplan2/Kraeftepidemiologi_rapport.pdf
- 16 Dr Freddie Bray, Kreftregisteret.
- 17 Sundhedsstyrelsen, Årgang 9. Nr 9. Mai 2005, Cancerregisteret 2003
- 18 Maattanen L, Auvinen A, Stenman UH, Rannikko S, Tammela T, Aro J, Juusela H, Hakama M: European Randomized study of prostate cancer screening: first-year results of the Finnish trials. *Br J Cancer*, 1999 Mar;79(7-8):1210-4.
- 19 Cancer Registry of Norway: Cancer in Norway 2003. ISBN 82-90343-60-4.
- 20 Maattanen L, Auvinen A, Stenman UH, Rannikko S, Tammela T, Aro J, Juusela H, Hakama M: European Randomized study of prostate cancer screening: first-year results of the Finnish trials. *Br J Cancer*, 1999 Mar;79(7-8):1210-4.
- 21 Cancer Registry of Norway: Cancer in Norway 2005. ISBN 82-90343-64-7.
- 22 Berner A, Harvei S, Skjorten FJ; Follow-up of localized cancer, with emphasis on previous undiagnosed incidental cancer. *BJU Int.* 1999 Jan;83(1): 47-5.

